



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets⁴ : A61K 35/74	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 88/07865 (43) Date de publication internationale: 20 octobre 1988 (20.10.88)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR88/00172 (22) Date de dépôt international: 8 avril 1988 (08.04.88) (31) Numéro de la demande prioritaire: 87/05110 (32) Date de priorité: 10 avril 1987 (10.04.87) (33) Pays de priorité: FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): INSTITUT GUSTAVE ROUSSY [FR/FR]; Rue Camille-Desmoulins, F-94805 Villejuif Cédex (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement) : TANCREDE, Cyrille [FR/FR]; 15, avenue Joffre, F-92420 Vaucresson (FR). ANDREMONT, Antoine [FR/FR]; 252, rue de Vaugirard, F-75015 Paris (FR). LABIA, Roger [FR/FR]; 1, rue Falret, F-92170 Vanves (FR). LEONARD, Florence [FR/CH]; Chemin des Ormeaux, CH-1066 Epalinges (CH).		(74) Mandataire: LACHASSAGNE, Jacques; B.P. 07, F-78430 Louveciennes (FR). (81) Etats désignés: AT (brevet européen), AU, BE (brevet européen), BJ (brevet OAPI), CF (brevet OAPI), CG (brevet OAPI), CH (brevet européen), CM (brevet OAPI), DE (brevet européen), DK, FR (brevet européen), GA (brevet OAPI), GB (brevet européen), IT (brevet européen), JP, KP, LU (brevet européen), ML (brevet OAPI), MR (brevet OAPI), NL (brevet européen), SE (brevet européen), SN (brevet OAPI), TD (brevet OAPI), TG (brevet OAPI), US. Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION, FOR ORAL ADMINISTRATION, DESIGNED TO ATTENUATE THE EFFECTS OF β -LACTAMINES (54) Titre: COMPOSITION PHARMACEUTIQUE, ADMINISTRABLE PAR VOIE ORALE, DESTINÉE A RÉDUIRE LES EFFETS DES β -LACTAMINES (57) Abstract <p>A pharmaceutical composition for oral administration is designed to attenuate the effects of β-lactamines on the intestinal flora in humans and is characterized in that it contains strict anaerobic bacteria which are non pathogenic in humans and produce β-lactamases.</p> (57) Abrégé <p>La présente invention a pour objet une composition pharmaceutique, administrable par voie orale, destinée à réduire les effets des β-lactamines sur la flore intestinale chez l'homme, et caractérisée en ce qu'elle comprend des bactéries anaérobies strictes non pathogènes pour l'homme et productrices de β-lactamases.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GA	Gabon	MR	Mauritanie
AU	Australie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
BB	Barbade	HU	Hongrie	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	IT	Italie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	JP	Japon	RO	Roumanie
BR	Brésil	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République Centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	LI	Liechtenstein	SN	Sénégal
CH	Suisse	LK	Sri Lanka	SU	Union soviétique
CM	Cameroun	LU	Luxembourg	TD	Tchad
DE	Allemagne, République fédérale d'	MC	Monaco	TG	Togo
DK	Danemark	MG	Madagascar	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	ML	Mali		
FR	France				

COMPOSITION PHARMACEUTIQUE, ADMINISTRABLE PAR VOIE ORALE,

DESTINEE A REDUIRE LES EFFETS DES β -LACTAMINES

La présente invention concerne une composition pharmaceutique administrable par voie orale, destinée à réduire les effets des β -lactamines sur la flore intestinale. La présente invention concerne plus spécialement une composition
5 tion contenant des bactéries non pathogènes pour l'homme.

On sait que le traitement par des β -lactamines à large spectre entraîne des modifications importantes de la flore microbienne normale et en particulier de la flore intestinale dans le cas d'un traitement par des β -lactamines à
10 élimination biliaire notable.

Ces modifications peuvent concerner en particulier les bactéries anaérobies strictes qui constituent les populations dominantes de la flore intestinale et qui s'opposent normalement à la colonisation par des microorganismes
15 potentiellement pathogènes tels que entérobactéries, Pseudomonas, Staphylocoques, levures, etc... La diminution de la flore dominante peut donc conduire au développement de germes infectieux, ce qui est particulièrement dangereux chez certains patients.

20 Par le passé, on a déjà proposé d'administrer par voie orale diverses bactéries ou levures. Il s'agissait toutefois de suppléer aux bactéries constituant initialement la flore intestinale.

La présente invention vise à fournir une composition
25 tion contenant des bactéries non pathogènes qui est destinée non pas à remplacer la flore initiale mais à éviter la

- 2 -

disparition de la flore intestinale naturelle.

A cet effet, la présente invention a pour objet une composition pharmaceutique, administrable par voie orale, destinée à réduire les effets des β -lactamines sur la flore
5 intestinale chez l'homme, et caractérisée en ce qu'elle comprend des bactéries anaérobies strictes productrices de β -lactamases :

- Bactéroides fragilis
- Bactéroides mélaninogenicus
- 10 - Bactéroides intermedius
- Bactéroides nonfragilis
- Bactéroides asaccharolyticus
- Bactéroides bivius
- Bactéroides disiens
- 15 - Bactéroides oralis
- Bactéroides ruminicola
- Bactéroides capillosus
- Bactéroides uniformis
- Clostridium butyricum
- 20 - Fusobactérium nucleatum

(Nord C.E. 1986 Rev.Infect Dis.8-5 543, 548).

Ces bactéries font partie de la flore intestinale de sujets normaux et leur introduction dans l'intestin de sujets qui en sont dépourvus ne présente pas d'inconvénients.

25 La composition selon l'invention est normalement administrée par voie orale quelques heures avant ou pratiquement en même temps que le traitement par la β -lactamine. Des prises répétées peuvent être envisagées pendant le traitement par la β -lactamine.

30 La composition selon l'invention trouve une application

- 3 -

lors du traitement par des β -lactamines telles que :

- des pénicillines

notamment la pénicilline G et les phénoxy méthylpénicillines, la méthicilline et les isoxazolylpénicillines (par exemple oxacilline et cloxacilline), des aminopénicillines (par exemple ampicilline et amoxicilline), des amidinopénicillines (par exemple pivmecillinam), des carboxypénicillines (par exemple carbénicilline, ticarcilline), des méthoxycarboxypénicillines (par exemple témocilline), des acylureidopénicillines (par exemple Mezlocilline, Azlocilline, Pipéracilline), des acylpénicillines (par exemple Apalcilline).

- des céphalosporines

notamment la céfalotine, la céfazoline, le céfamandole, le céfuroxime, le céfotaxime, le ceftizoxime, la ceftazidime, la ceftriaxone.

- des monobactames (à noyau azétidine), par exemple l'aztréonam.

Les souches de bactéries anaérobies strictes que l'on utilise dans la présente invention sont notamment des souches productrices de β -lactamase appartenant au genre Bactéroides.

Les souches productrices de β -lactamases peuvent être déterminées par un test in vitro. On peut utiliser à cet effet une méthode qui consiste à doser la quantité de β -lactamine résiduelle après contact avec la solution présumée contenir une activité β -lactamase (Rolfe RD et coll. J. Infect Dis. 147, 227, 1983).

On sélectionne les souches qui ont une activité enzymatique d'au moins 0,02 μ mole de céphaloridine/minute/mg de protéine.

Des souches productrices de β -lactamases peuvent être isolées de fèces humaines.

- 4 -

Les bactéries anaérobies strictes non pathogènes productrices de β -lactamases peuvent être conditionnées sous forme lyophilisée et ajoutées à un excipient buvable juste avant l'administration. Elles peuvent être également
5 conditionnées sous forme de gélules, comprimés, ou formes solides analogues en mélange avec des excipients. Pour éviter toute destruction des bactéries lors du passage dans l'estomac, on peut notamment prévoir des formes comportant un excipient anti-acide ou un revêtement entérique.

10 La quantité de bactéries productrices de β -lactamases qui est administrée chez l'homme par voie orale est d'environ 10^8 à 10^{11} cellules bactériennes viables.

L'activité des compositions selon l'invention a été mise en évidence sur le modèle de la souris hétéroxénique
15 traitée par la ceftriaxone. Préalablement, des souches de bactéries anaérobies productrices de β -lactamases avaient été isolées d'échantillons de fèces humaines et ce sont les cultures tirées de ces bactéries qui ont été administrées.

20 1.- Isolement de souches de bactéries anaérobies strictes productrices de β -lactamase.

On a isolé des fèces de sujets sains des bactéries anaérobies strictes dans des conditions d'anaérobiose. Chez
chaque sujet, on a identifié les clones dominants et on a mesuré in vitro l'activité β -lactamase des souches
25 isolées.

Les β -lactamases sont détectées grâce à la méthode microbiologique semi-quantitative décrite par Rolfe RD et coll. (J.Infect Dis. 147, 227, 1983). L'activité est quantifiée sur une échelle de 0+ à 4+. Le maximum d'activité
30 β -lactamase est représenté par 4+. Les activités intermédiaires

- 5 -

3+, 2+, 1+ correspondent à une hydrolyse partielle de l'antibiotique. 0⁺ est considéré comme l'absence d'activité β -lactamase. Le milieu gélosé Médium 5 (Difco) et la souche test B. subtilis ATCC6633 ont été utilisés.

5 Les échantillons de fèces sont incubés pendant 30 minutes à 37°C, avec une concentration connue d'antibiotique : Amoxicilline, Amoxicilline + acide clavulanique, Ticarcilline, Céfotaxime, Ceftriaxone ou Céfoperazone ; l'activité antibiotique résiduelle est dosée.

10 Le profil d'activité de souches isolées est donné dans le tableau I suivant. Les valeurs données sont les pourcentages d'hydrolyse des différentes β -lactamines.

TABLEAU I

PROFIL DE SUBSTRATS DES β -LACTAMASES EXTRAITES DE 10 SOUCHES D'ANAEROBIES STRICTES
ISOLEES DE LA FLORE FECALE D'UN SUJET NORMAL

Souches	Hydrolyse des β -lactamines (*)					
	Amoxicilline	Amoxicilline + acide clavulanique	Ticarcilline	Céfotaxime	Ceftriaxone	Céfépazone
B.thétaiotaomicro C1	100	4	15	7	100	100
C.clostridiformis C6	100	4	100	100	100	100
B.uniformis E9	100	0	100	26	100	100
B.uniformis V4E3	100	11	100	100	100	100
B.uniformis E5	100	0	100	100	100	100
B.uniformis E4	100	0	100	100	100	37
B.uniformis E7	100	0	100	100	100	100
B.uniformis E8	100	0	100	100	56	0
B.thétaiotaomicro C10	100	0	100	100	100	100
B.thétaiotaomicro C2	100	0	26	100	100	100

* Les résultats sont exprimés en pourcentage d'antibiotique hydrolysé en 30 minutes à 37°.

- 7 -

L'activité β -lactamase a en outre été testée selon une méthode spectrophométrique (O'Callaghan et coll. Antimicrobial Agents Chemotherapy 1, 283, 1972). Les résultats sont reportés dans le tableau II ci-dessous.

5

TABLEAU II

ACTIVITE β -LACTAMASE DES EXTRAITS BACTERIENS
(μ mole de céphaloridine/mn/mg de protéine)

Souche		Activité
B.uniformis	E4	0,793
B.uniformis	E5	1,065
B.uniformis	E7	0,712
B.uniformis	E8	2,165
B.uniformis	E9	0,578
B.thétaiotaomicron	C1	0,337
B.thétaiotaomicron	C2	0,109
C.clostridiformis	C6	0,302
B.thétaiotaomicron	C10	0,162
B.thétaiotaomicron	V4E3	0,039

10 On considère que les souches utilisées doivent avoir une activité β -lactamase $\geq 0,02$ μ mole de céphaloridine/minute/mg de protéines bactériennes totales.

- 8 -

2.- Mise en évidence chez la souris des propriétés des souches isolées chez la souris.

a) Association de quatre souches d'anaérobies productrices de β -lactamase et traitement par la ceftriaxone :

5 Des souris sans germe (axéniques) C3H (Centre de Sélection des Animaux de Laboratoires, Orléans, France), sont maintenues en isolateur de plastique souple de type Texler. Elles reçoivent de l'eau de boisson à pH 3, stérilisée par la chaleur. La nourriture est préparée commercialement (RO3, 10 Villemoisson/Orge, France) et stérilisée par irradiation à 4 mégarads.

De tels animaux sont associés à quatre souches de bactéries anaérobies :

- 15 - C1 : B.thétaiotaomicron
- C6 : C.clostridiformis
- E9 : B.uniformis
- V4E3 : B.thétaiotaomicron

Avant le traitement par la ceftriaxone, l'activité β -lactamase n'est pas détectable (0+), alors que les 20 souches bactériennes s'implantent à $10^{(10,02 \pm 0,31)}$ ufc/g de fèces. Lorsque ces mêmes souris reçoivent la ceftriaxone per os (ajouté à l'eau de boisson à raison de 2 mg/ml), les comptes totaux ne sont pas modifiés, l'activité enzymatique reste non détectable mais l'antibiotique n'est pas 25 retrouvé dans les fèces.

b) Influence de l'introduction des souches d'anaérobies productrices de β -lactamases chez les souris à flore humaine traitées avec la ceftriaxone :

30 Des souris axéniques ont été également associées à une flore complexe humaine. La préparation de la solution de gavage est réalisée en chambre anaérobie, à partir de fèces humaines fraîchement émises. L'échantillon est broyé à l'aide

- 9 -

d'un Ultraturrax, et dilué 100 fois en milieu LCY. Cette dilution est transférée jusqu'à l'isolateur où se trouvent des souris axéniques. Afin de protéger cette solution bactérienne du contact avec l'oxygène, le transport se fait dans des tubes fermés hermétiquement à l'intérieur de la chambre anaérobie. Comme dans le cas précédent, les animaux préalablement assoiffés sont gavés par voie gastrique et rectale. Le gavage est répété après 24 h. Dix à quinze jours sont nécessaires pour obtenir des équilibres et des effets de barrières comparables à ceux observés chez le donneur.

Les souris à flore humaine sont inoculées par voie intragastrique avec 1 ml de bouillon TGY (Trypticase 30 g/l, extrait de levure 20 g/l, glucose 5 g/l, Thioglycolate de sodium 1 g/l, pH = 7,4) contenant $5 \cdot 10^8$ ufc/ml de 4 souches d'anaérobies productrices de β -lactamase (C1, C6, E9, V4E3) avant l'administration orale de Ceftriaxone (2 mg/ml dans l'eau de boisson). Les résultats sont présentés dans le tableau III.

Pendant la période de traitement, aucune concentration antibiotique n'est détectée dans les fèces. Une activité β -lactamase sur la ceftriaxone est décelée après 14 jours de traitement, elle varie entre 1+ et 4+.

Les entérobactéries sensibles à la Ceftriaxone sont éliminées. Les comptes d'entérocoques sont équivalents à ceux obtenus pour la flore E, témoin non traitée. La résistance à la colonisation par des microorganismes exogènes résistants à la Ceftriaxone (Ent.cloacae IGR67, C.albicans IGR66) est maintenue chez les souris chez lesquelles les souches de Bactéroides actives ont été implantées précédemment.

Les bactéries anaérobies persistent dans le groupe ayant reçu les Bactéroides et les comptes totaux effectués en chambre anaérobie ne sont pas significativement

- 10 -

modifiés par la présence de ces bactéries, par rapport au témoin. Les CMI 50 et 90 de ces bactéries sont respectivement de 512 et >1024 µg de ceftriaxone par ml. Les bacilles à Gram négatif représentent alors 84 % de cette flore, il y a également 13 % de bacilles à Gram positif sporulés et 3 % de cocci.

L'identification par le système Api 20A permet de retrouver parmi ces souches des C.clostridiformis et B.uniformis ayant les mêmes caractères que ceux administrés juste avant le début du traitement par Ceftriaxone.

Tableau III

EFFET D'ANAEROBIES PRODUCTRICES DE β -LACTAMASE
SUR L'IMPACT ECOLOGIQUE DE LA CEFTRIAXONE
CHEZ DES SOURIS A FLORE HUMAINE

	Flore traitée (s=4)	Flore traitée + Bactéroides (s=5)	Flore non traitée (s=5)
Entérobactérie sensible à la ceftriaxone	<2,00	<2,00	5,10 + 1,01
Ent. Cloacae IGR67	7,23 + 0,86	<2,00	<2,00
Entérocoque	<2,00	5,90 + 0,24	6,13 + 0,31
C. albicans IGR66	6,79 + 0,53	5,50 + 0,19	4,88 + 0,25
Anaérobies totales	<5,00	10,48 + 0,11	10,22 + 0,10
Concentration Ceftriaxone $\mu\text{g/ml}$	890-1400* (n=40)	<0,1 (n=50)	<0,1 (n=55)
Activité β -lactamase	0+ (n=50)	1+ à 4+ (n=50)	0+ (n=55)

- 5 Moyenne \pm SEM ufc/g de fèces (10 g) sur 6 prélèvements
Résultats soulignés : différences significatives $p > 0,5$
* Valeurs extrêmes
s = nombre de souris testées
n = nombre d'échantillons fécaux étudiés

- 10 En thérapeutique humaine, on administre 10^8 à 10^{11} de bactéries par jour de traitement antibiotique sous forme de gélules gastrorésistantes à débitement entérique (gélules $5 \cdot 10^9$ de bactéroïdes).

REVENDICATIONS

- 1) Composition pharmaceutique, administrable par voie orale, destinée à réduire les effets des β -lactamines sur la flore intestinale chez l'homme, et caractérisée en ce qu'elle comprend des bactéries anaérobies strictes non pathogènes pour l'homme et productrices de β -lactamases.
- 2) Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que les bactéries sont choisies parmi les souches de *Clostridium* et de *Bactéroides* productrices de β -lactamases.
- 3) Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce que les bactéries sont choisies parmi les souches de *Clostridium* productrices de β -lactamases.
- 4) Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce que les bactéries sont choisies parmi les souches de *Bactéroides uniformis* productrices de β -lactamases.
- 5) Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce que les bactéries sont choisies parmi les souches de *Bactéroides thetaiotaomicron* productrices de β -lactamases.
- 6) Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que les bactéries choisies ont une activité β -lactamase d'au moins 0,02 μ mole de céphaloridine/minute/mg de protéines bactériennes totales.
- 7) Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce qu'elle contient d'environ 10^8 à 10^{11} bactéries anaérobies strictes non pathogènes productrices de β -lactamases.

- 13 -

A B R E G E

La présente invention a pour objet une composition pharmaceutique, administrable par voie orale, destinée à réduire les effets des β -lactamines sur la flore intestinale
5 chez l'homme, et caractérisée en ce qu'elle comprend des bactéries anaérobies strictes non pathogènes pour l'homme et productrices de β -lactamases.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/FR 88/00172

International Application No

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) *		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int.Cl. ⁴ : A 61 K 35/74		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System	Classification Symbols	
Int.Cl. ⁴	A 61 K	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched *		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT *		
Category *	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
Y	Chemical Abstracts, vol. 104, no. 25, 23 June 1986 (Columbus, Ohio, US), K. Sawa et al.: "The effect of cefixime on bacterial flora in the intestinal tracts of healthy male volunteers", see page 22, abstract no. 218682m, Chemo- therapy (Tokyo) 1985, 33 (Suppl. 6) 169- 180.	1-7
Y	Chemical Abstracts, vol. 92, no. 7, 18 February 1980 (Columbus, Ohio, US), F.P. Tally et al.: "Inactivation of cephalosporins by Bacteroides", see pages 138-139, abstract no. 52714e, Antimicrob. Agents Chemother. 1979, 16(5), 565-71	1-7
Y	Chemical Abstracts, vol. 99, no. 1, 4 July 1983 (Columbus, Ohio, US), M. Tajima et al.: "The beta-lactamases of genus Bacteroides", see page 276, abstract no. 2765w, J. Antibiot. 1983, 36(4), 423-8	1,2,4-7
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>* Special categories of cited documents: ¹⁰</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
14 June 1988 (14.06.88)	11 July 1988 (11.07.88)	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
European Patent Office		


Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 1985)

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)		
Category*	Citation of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No
Y	Chemical Abstracts, vol. 85, no. 13, 27 September 1976 (Columbus, Ohio, US) A.E. Weinrich et al.: "Beta-lactamase activity in anaerobic bacteria", see page 273, abstract no. 89887v, Antimicrob. Agents Chemother. 1976, 10(1), 106-11 -----	1-3,6,7

Form PCT/ISA/210 (extra sheet) (January 1985)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale N° PCT/FR 88/00172

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ? Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB CIB ⁴ : A 61 K 35/74		
II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTÉ Documentation minimale consultée *		
Système de classification	Symboles de classification	
CIB ⁴	A 61 K	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté *		
III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS ¹⁰		
Catégorie *	Identification des documents cités, ¹¹ avec indication, si nécessaire, des passages pertinents ¹²	N° des revendications visées ¹³
Y	Chemical Abstracts, vol. 104, no. 25, 23 juin 1986 (Columbus, Ohio, US), K. Sawa et al.: "The effect of cefixime on bacterial flora in the intestinal tracts of healthy male volunteers", voir page 22, résumé no. 218682m, Chemotherapy (Tokyo) 1985, 33(Suppl. 6) 169-80	1-7
Y	Chemical Abstracts, vol. 92, no. 7, 18 février 1980 (Columbus, Ohio, US), F.P. Tally et al.: "Inactivation of cephalosporins by Bacteroides", voir pages 138-139, résumé no. 52714e, Antimicrob. Agents Chemother. 1979, 16(5), 565-71	1-7
Y	Chemical Abstracts, vol. 99, no. 1, 4 juillet 1983 (Columbus, Ohio, US), M. Tajima et al.: "The beta-lactamases of genus Bacteroides", voir page 276, résumé no. 2765w, J. Antibiot. 1983,	1,2,4-7 ./.
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>* Catégories spéciales de documents cités: ¹¹</p> <p>« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>« E » document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>« L » document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>« O » document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>« P » document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>« T » document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>« X » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive</p> <p>« Y » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>« & » document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
IV. CERTIFICATION		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée <div style="text-align: center; font-weight: bold;">14 juin 1988</div>		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale <div style="text-align: center; font-weight: bold;">11 JUL 1988</div>
Administration chargée de la recherche internationale <div style="text-align: center; font-weight: bold;">OFFICE EUROPEEN DES BREVETS</div>		Signature du fonctionnaire autorisé <div style="text-align: center;">  P.C.G. VAN DER PUTTEN </div>

Formulaire PCT/ISA/210 (deuxième feuille) (Janvier 1985)

Demande internationale N° PCT/FR-88/00172

III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		(SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICUÉS SUR LA DEUXIÈME FEUILLE)
Catégorie *	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, des passages pertinents	N° des revendications visées
Y	<p>36(4), 423-8</p> <p>Chemical Abstracts, vol. 85, no. 13, 27 septembre 1976 (Columbus, Ohio, US) A.E. Weinrich et al.: "Beta-lactamase activity in anaerobic bacteria", voir page 273, résumé no. 89887v, Antimicrob. Agents Chemother. 1976, 10(1), 106-11</p>	1-3,6,7

Formulaire PCT/ISA/210 (feuille additionnelle) (Janvier 1988)

DERWENT-ACC- 1988-307437
NO:

DERWENT- 198843
WEEK:

COPYRIGHT 2007 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: Compsns. contg. anaerobic bacteria producing beta-lactamase - used for protecting intestinal flora from beta-lactam antibiotics

INVENTOR: ANDREMONT, A; LABIA, R ; LEONARD, F ; TANCREDE, C

PATENT- INST HOUSSY G[HOUSN] , INST ROUSSY G[ROUSN] , INST ROUSSY
ASSIGNEE: GUSTAVE[INSR]

PRIORITY-DATA: 1987FR-0005110 (April 10, 1987) , 1987FR-0005330 (April 13, 1987)

PATENT-FAMILY:

PUB-NO	PUB-DATE	LANGUAGE	PAGES	MAIN-IPC
WO 8807865 A	October 20, 1988	F	018	N/A
AU 8815786 A	November 4, 1988	N/A	000	N/A
DK 8806859 A	December 9, 1988	N/A	000	N/A
EP 309532 A	April 5, 1989	F	000	N/A
FR 2613624 A	October 14, 1988	N/A	000	N/A
JP 01503537 W	November 30, 1989	N/A	000	N/A
PT 87190 A	May 12, 1989	N/A	000	N/A
ZA 8802426 A	November 30, 1988	N/A	000	N/A

DESIGNATED- AU DK JP KP US AT BE CH DE FR GB IT LU NL OA SE AT BE CH DE FR GB
STATES: IT LI LU NL SE

CITED-DOCUMENTS: 4.Jnl.Ref

APPLICATION-DATA:

PUB-NO	APPL-DESCRIPTOR	APPL-NO	APPL-DATE
WO 8807865A	N/A	1988WO-FR00172	April 8, 1988
EP 309532A	N/A	1988EP-0903277	April 8, 1988
FR 2613624A	N/A	1987FR-0005330	April 13, 1987
JP 01503537W	N/A	1988JP-0503346	April 8, 1988
ZA 8802426A	N/A	1988ZA-0002426	April 7, 1988

INT-CL (IPC): A61K035/74, A61K037/48 , A61K039/08 , C12N001/20

ABSTRACTED-PUB-NO: WO 8807865A

BASIC-ABSTRACT:

Orally administrable compsns. for reducing the effects of beta-lactam antibiotics on human intestinal flora contain beta-lactamase-producing non-pathogenic, obligate anaerobic bacteria. Pref. the compsn. contain 10^8 to 10^{11} cells of a Clostridium or Bacteroides strain with a beta-lactamase activity of at least 0.02 micromole of cephaloridin per min, per mg of total bacterial protein, esp. a strain of B. uniformis or B. thetaiotaomicron. The compsns. are formulated as enteric capsules.

In an example, mice inoculated by intestinal gavage with human flora were treated intragastrically with 1 ml of trypticase/glucose /yeast broth contg. 5×10^8 CFU/ml of B. uniformis E.9 and then treated orally with ceftriaxone (2 mg/ml in drinking water). After 14 days, the faeces of the mice contd. 10.48 CFU/g total anaerobes and less than 0.1 mcg/g ceftriaxone. The corresp. values without Bacteroides treatment were less than 5 CFU/g and 890-1400 mcg/g.

CHOSEN-DRAWING: Dwg.0/0

TITLE-TERMS: COMPOSITION CONTAIN ANAEROBIC BACTERIA PRODUCE BETA LACTAMASE
PROTECT INTESTINAL FLORA BETA LACTAM ANTIBIOTIC

DERWENT-CLASS: B04

CPI-CODES: B02-C03; B04-B02B1;

CHEMICAL-CODES: Chemical Indexing M1 *01* Fragmentation Code M423 M781 M903 P646 P712 V500
V540 Registry Numbers 3102R 1678D

Chemical Indexing M1 *02* Fragmentation Code M423 M720 M903 N135 V802 V814
Registry Numbers 3102R 1678D

SECONDARY-ACC-NO:

CPI Secondary Accession Numbers: C1988-136001